

Tolkistan

Tolvaptan 15 y 30 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía de administración oral

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **TOLKISTAN 15 mg** contiene: Tolvaptan 15 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, manitol, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, Opadry II blue. Cada comprimido recubierto de **TOLKISTAN 30 mg** contiene: Tolvaptan 30 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, manitol, hidroxipropilcelulosa, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, Opadry II blue.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Diuréticos. Antagonista de vasopresina.

Código ATC: C03XA01

INDICACIONES

Hiponatremia

TOLKISTAN está indicado para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada (sodio sérico menor a 125 mEq/l o hiponatremia menos marcada, pero sintomática y resistente a la corrección por restricción de líquidos), incluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

No debe tratarse con **TOLKISTAN** a aquellos pacientes que requieren intervención para aumentar el sodio sérico con urgencia para prevenir o tratar síntomas neurológicos graves.

No se ha establecido que el aumento del sodio sérico con **TOLKISTAN** proporcione un beneficio sintomático a los pacientes.

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

TOLKISTAN está indicado para ralentizar la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal asociada a Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD) en adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 1 a 4 al inicio del tratamiento y con signos de enfermedad de progresión rápida.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Tolvaptan es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V₂ con una afinidad 1,8 veces mayor que la arginina vasopresina (AVP) nativa. La afinidad de Tolvaptan por el receptor V₂ es 29 veces mayor que para el receptor V_{1a}. Cuando se toma por vía oral una dosis de 15 a 60 mg de Tolvaptan, se antagoniza el efecto de la vasopresina y produce un aumento en la excreción urinaria de agua que resulta en un aumento en el clearance de agua libre (acuareús), una disminución en la osmolaridad de la orina y como consecuencia, un aumento en las concentraciones séricas de sodio.

La excreción urinaria de sodio y potasio, y las concentraciones plasmáticas de potasio no cambian significativamente. Los metabolitos de Tolvaptan, en comparación con Tolvaptan, no tienen o tienen una actividad antagonista leve ante los receptores V₂ humanos.

Las concentraciones plasmáticas de AVP nativa pueden aumentar (promedio 2-9 pg/ml) con la administración de Tolvaptan.

Propiedades farmacodinámicas

Hiponatremia

En pacientes sanos que reciben una dosis única de 60 mg de Tolvaptan, el inicio de los efectos acuareúticos y el aumento de los niveles de sodio ocurren entre las 2 a 4 horas posteriores a la dosis. Entre 4 y 8 horas posteriores a la dosis, se observó un efecto máximo con un aumento de aproximadamente 6 mEq en el sodio sérico y un aumento de aproximadamente 9 ml/min en la velocidad de excreción urinaria; por lo tanto, el efecto farmacológico presenta un retraso respecto de concentraciones plasmáticas de Tolvaptan. Aproximadamente el 60% del efecto máximo en el sodio sérico se mantiene hasta 24 horas posteriores de la dosis, pero la tasa de excreción urinaria ya no se mantiene aumentada ese tiempo. Una dosis superior a 60 mg de Tolvaptan no produce mayores aumentos de la acuareúsis o el sodio sérico. Los efectos de Tolvaptan en el rango de dosis recomendado de 15 a 60 mg una vez al día, parece estar limitado a acuareúsis y al aumento resultante en la concentración de sodio.

En un estudio de dosis múltiple doble ciego (para Tolvaptan y placebo), controlado con placebo y positivo, del efecto de Tolvaptan en el intervalo QTc, se aleatorizaron en un brazo paralelo 172 pacientes para el tratamiento con 30 mg de Tolvaptan, 300 mg de Tolvaptan, placebo o 400 mg de moxifloxacina una vez al día.

No se observaron efectos significativos en el intervalo QTc luego de la administración de 30 mg y 300 mg de Tolvaptan en los días 1 y 5. En la dosis de 300 mg, se observó un pico plasmático de Tolvaptan aproximadamente 4 veces mayor que la concentración máxima alcanzada luego de la dosis de 30 mg. Luego de la administración de moxifloxacina el intervalo QT aumentó de 12 ms a 2 horas en los días 1 y 17 y, 1 hora luego del tratamiento del día 5, lo que indica que el estudio fue diseñado y llevado a cabo adecuadamente para detectar el efecto de Tolvaptan en el intervalo QT, el cual estuvo presente.

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

Se han determinado los efectos farmacodinámicos de Tolvaptan en voluntarios sanos y en pacientes con PQRAD en estadio 1 a 4 de ERC. Los efectos en el clearance de agua libre y el volumen de orina se evidencian en todos los estadios de la ERC, observándose efectos absolutos más reducidos en los estadios posteriores, que es coherente con la disminución del número de nefronas funcionales. Las reducciones agudas en el volumen renal total medio se observaron también luego de 3 semanas de tratamiento en todos los estadios de ERC, desde -4,6% en la ERC en estadio 1 hasta -1,9% en la ERC en estadio 4.

Eficacia clínica y seguridad

Hiponatremia

En los Estudios clínicos 1 y 2 doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo, un total de 424 pacientes con Hiponatremia euvolémica o hipervolémica (sodio sérico < 135 mEq/l) resultantes de diferentes causas subyacentes (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, SIADH y otros) fueron tratados durante 30 días con Tolvaptan o placebo, luego continuaron durante 7 días más después de finalizado el tratamiento. Se excluyeron pacientes sintomáticos, pacientes que probablemente requieren terapia con solución salina durante el curso del tratamiento, pacientes con hiponatremia aguda y transitoria asociada con traumatismo craneal o estado posoperatorio y pacientes con hiponatremia debida a polidipsia primaria, insuficiencia suprarrenal incontrolada o hipotiroidismo incontrolado. Los pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con placebo (n=220) o Tolvaptan (n=223) a una dosis oral inicial de 15 mg una vez al día. La concentración media de sodio sérico al inicio del estudio fue 129 mEq/L. De ser posible, la restricción de líquidos se debía evitar durante las primeras 24 horas de tratamiento con el fin de no provocar una corrección demasiado rápida de sodio sérico; durante las primeras 24 horas de tratamiento, el 87% de los pacientes no tuvo restricción de líquidos. A partir de entonces, los pacientes podían reanotar o iniciar la restricción de líquidos (definida como la ingesta diaria de líquidos < 1,0 litro/día) según lo clínicamente indicado.

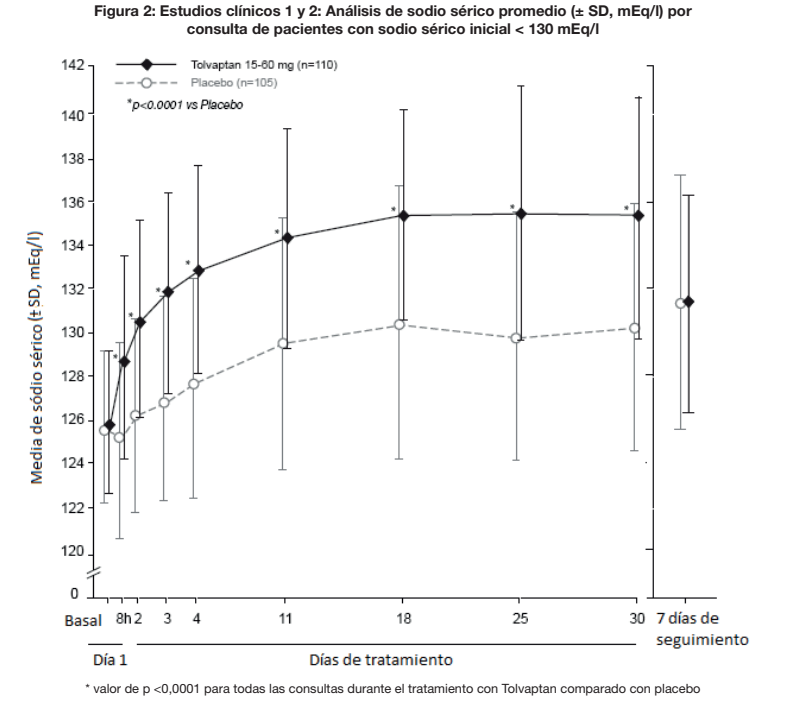
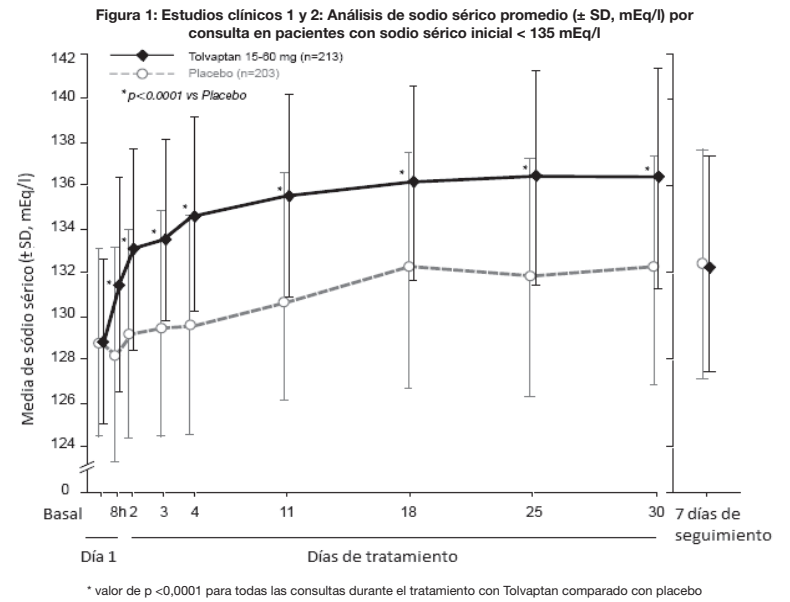
La dosis de Tolvaptan podría aumentarse en intervalos de 24 horas a 30 mg una vez al día, luego a 60 mg una vez al día, hasta alcanzar la dosis máxima de 60 mg o normonatremia (sodio sérico > 135 mEq/L). Las concentraciones séricas de sodio se determinaron 8 horas después de iniciar el estudio y diariamente hasta las 72 horas, tiempo durante el cual la titulación se completó normalmente. El tratamiento se mantuvo durante 30 días con evaluaciones adicionales del sodio sérico en los días 11, 18, 25 y 30. El día de la discontinuación del estudio, todos los pacientes reanudaron los tratamientos previos para la hiponatremia y fueron reevaluados 7 días después. El punto final primario para estos estudios fue el área bajo la curva (AUC) promedio diario del cambio en el sodio sérico desde el inicio hasta el día 4 y desde el inicio hasta el día 30 en pacientes con un sodio sérico menor de 135 mEq/L. Comparado con placebo, Tolvaptan causó un aumento estadísticamente mayor en el sodio sérico (p<0,0001) durante ambos períodos en ambos estudios (ver **Tabla 1**). Para pacientes con sodio sérico < 130 mEq/L o < 125 mEq/L, los efectos en el día 4 y el día 30 se mantuvieron significativos (ver **Tabla 1**). Este efecto también se observó en todas las enfermedades de etiología subyacente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, SIADH u otras).

Tabla 1. Efectos del tratamiento con 15 mg/día a 60 mg/día de Tolvaptan			
	Tolvaptan 15 mg/día a 60 mg/día	Placebo	Efecto estimado (IC 95%)
Pacientes con sodio sérico < 135 mEq/l (población con intención de tratar)			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicio hasta el día 4 (mEq/L) Media (SD) N	4,0 (2,8) 213	0,4 (2,4) 203	3,7 (3,3- 4,2) p<0,0001
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicio hasta el día 30 (mEq/L) Media (SD) N	6,2 (4,0) 213	1,8 (3,7) 203	4,6 (3,9- 5,2) p<0,0001
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	14% 30/215	25% 51/2016	p=0,0017
Subgrupo con sodio sérico < 130 mEq/l			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicio hasta el día 4 (mEq/L) Media (SD) n	4,8 (3,0) 110	0,7 (2,5) 105	4,2 (3,5- 5,0) p<0,0001
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicio hasta el día 30 (mEq/L) Media (SD) n	7,9 (4,1) 110	2,6 (4,2) 105	5,5 (4,4- 6,5) p<0,0001
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	19% 21/110	25% 51/2016	p<0,01
Subgrupo con sodio sérico < 125 mEq/l			
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicio hasta el día 4 (mEq/L) Media (SD) n	5,7 (3,8) 26	1,0 (1,8) 30	5,3 (3,8- 6,9) p<0,0001
AUC promedio diario del cambio en el sodio sérico [Na ⁺] desde el inicio hasta el día 30 (mEq/L) Media (SD) n	10,0 (4,8) 26	4,1 (4,5) 30	5,7 (3,1- 8,3) p<0,0001
Porcentajes de pacientes con necesidad de restricción de líquidos*	35% 9/26	50% 15/30	p=0,14

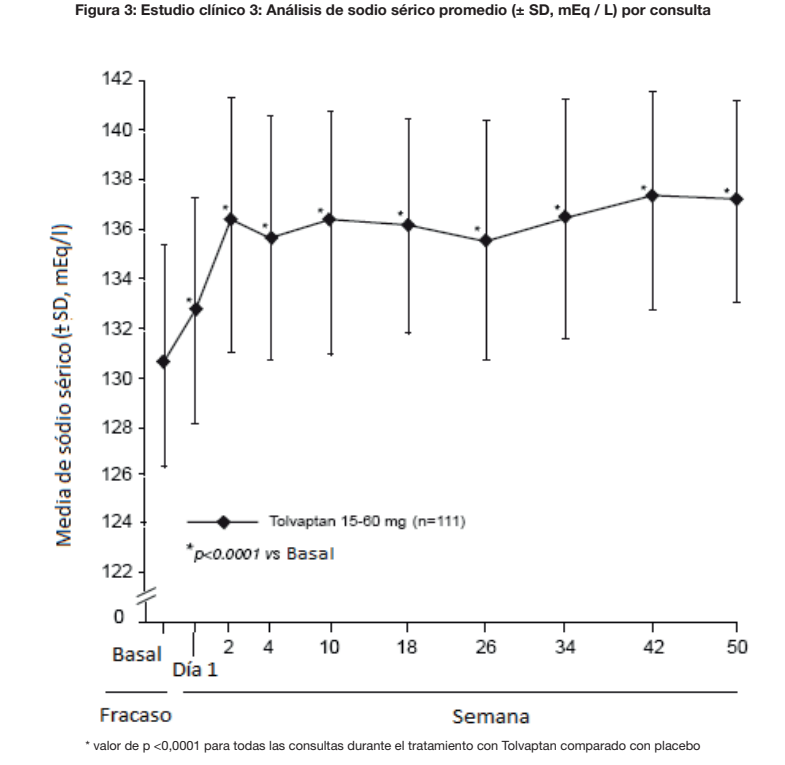
* Restricción de líquidos definida como <1litro/día en cualquier momento durante el período de tratamiento

En pacientes con hiponatremia (definida como < 135 mEq/L), la concentración de sodio sérico aumentó en un grado significativamente mayor en pacientes tratados con Tolvaptan en comparación con los pacientes tratados con placebo antes de las 8 horas después de la primera dosis, y el cambio se mantuvo durante 30 días. El porcentaje de pacientes que requieren restricción de líquidos (definida como ≤ 1 litro/día en cualquier momento del tratamiento) también fue significativamente menor (p=0,0017) en el grupo tratado con Tolvaptan (30/215, 14%) en comparación con el grupo tratado con placebo (51/206, 25%).

La **Figura 1** muestra los cambios en el sodio sérico desde el valor inicial por consulta en pacientes con sodio sérico < 135 mEq/L. Dentro de los 7 días de discontinuar el tratamiento con Tolvaptan, las concentraciones de sodio sérico en los pacientes tratados con Tolvaptan disminuyeron a niveles similares a los de los pacientes tratados con placebo.



En el Estudio clínico 3 abierto con 111 pacientes, 94 de los cuales tienen hiponatremia (sodio sérico < 135 mEq/L) previamente tratados con Tolvaptan o placebo, se administró Tolvaptan como régimen titulado (15 a 60 mg una vez al día) luego de haber regresado al nivel estándar durante al menos 7 días. En este momento, la concentración inicial media de sodio sérico cayó entre el nivel original inicial y el nivel posterior al tratamiento con placebo. Al inicio del tratamiento, las concentraciones promedio de sodio sérico aumentaron a aproximadamente los mismos niveles observados para aquellos pacientes tratados previamente con Tolvaptan, y se mantuvieron durante al menos un año. La **Figura 3** muestra los resultados de 111 pacientes participantes del Estudio clínico 3.



Insuficiencia cardíaca

En un Estudio Fase III doble ciego, controlado con placebo, 4133 pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca fueron aleatorizados para el tratamiento con Tolvaptan o placebo como un complemento del cuidado estándar. El tratamiento a largo plazo con Tolvaptan (duración promedio del tratamiento de 0,75 años) no demostró ningún efecto, favorable o desfavorable, sobre la mortalidad por cualquier causa [HR (IC 95%): 0,98 (0,9- 1,1)] o el punto final combinado de mortalidad por enfermedad cardiovascular u hospitalización posterior a empeoramiento de la insuficiencia cardíaca [HR (IC 95%): 1,0 (0,9- 1,1)].

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

El programa clínico de desarrollo de los comprimidos recubiertos de Tolvaptan para el tratamiento de la PQRAD se centró principalmente en un estudio clínico pivotal único Fase III en varios países, aleatorizado, controlado con placebo, que comparó la seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento de dosis orales divididas de Tolvaptan (ajustadas entre 60 mg/día y 120 mg/día), en comparación con placebo, en 1.445 pacientes adultos con PQRAD. En total se han llevado a cabo 14 estudios clínicos con Tolvaptan a escala mundial, como apoyo a la indicación para PQRAD, incluidos 8 estudios en Estados Unidos, en los Países Bajos, 3 en Japón, 1 en Corea y el estudio pivotal multinacional Fase II. El estudio pivotal Fase II incluyó a pacientes de 129 centros de América, Japón, Europa y otros países. El objetivo principal fue evaluar la eficacia a largo plazo de Tolvaptan en pacientes con PQRAD, a partir de la tasa de cambio (%) del volumen renal total (VRT) de los pacientes tratados con Tolvaptan frente a los tratados con placebo. En este estudio, un total de 1.445 pacientes adultos (entre 18-50 años), con signos de PQRAD precoz y de progresión rápida (que cumplan los criterios modificados de Ravine, con VRT ≥ 750 ml, clearance de creatinina estimado ≥ 60 ml/min) fueron distribuidos aleatoriamente, en una proporción 2:1, a tratamiento con Tolvaptan o placebo. Los pacientes recibieron tratamiento durante un máximo de 3 años.

Los grupos de tratamiento con Tolvaptan (n=961) y placebo (n=484) estaban equilibrados en cuanto a sexo y edad, con una edad promedio de 39 años. Los criterios de inclusión permitían la identificación de pacientes que presentaban al inicio signos de progresión temprana de la enfermedad. Al inicio, los pacientes presentaban una media de la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de 82 ml/min/1,73 m² (NC-EPI), y un 79% de ellos presentaban hipertensión y VRT medio de 1.692 ml [ajustado para altura de 972 ml/m]. Aproximadamente el 35% de los pacientes presentaban ERC en estadio 1, 48% ERC en estadio 2 y 17% ERC en estadio 3 (TFGe_{cre}). Si bien estos criterios resultaron útiles para ampliar la población del estudio con pacientes progresores rápidos, los análisis por subgrupos basados en criterios de estratificación (edad, VRT, TFGe, albuminuria, hipertensión) indicaron que la presencia de tales factores de riesgo a edades más bajas constituye un factor predictivo de progresión rápida de la enfermedad.

Los resultados de la variable principal, la tasa de cambio del VRT en los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con Tolvaptan (normalizados como porcentaje) respecto a la tasa de cambio en los pacientes asignados aleatoriamente al placebo, fueron muy significativos desde el punto de vista estadístico. La tasa de aumento del VRT a lo largo de un período de 3 años fue significativamente menor en los pacientes tratados con Tolvaptan que en los tratados con placebo: 2,80% anual frente 5,51% anual respectivamente (media geométrica 0,974; IC 95%: 0,9690,980; p<0,0001).

Las variables secundarias previamente especificadas se evaluaron de manera secuencial. La principal variable secundaria compuesta (progresión de la PQRAD) fue el tiempo hasta la manifestación de múltiples acontecimientos de progresión clínica de:

- Empeoramiento de la función renal (definido como reducción persistente [reproducida durante un mínimo de 2 semanas] del 25% en la creatinina sérica recíproca durante el tratamiento [desde el fin del ajuste hasta la última visita durante el tratamiento])
- Dolor renal médicamente significativo (definido como dolor que requiere la prescripción de baja laboral administración de analgésicos, narcóticos y antieméticos, intervenciones radiológicas o quirúrgicas)
- Empeoramiento de la hipertensión
- Empeoramiento de la albuminuria

La tasa relativa de acontecimientos relacionados con la PQRAD disminuyó en un 13,5% en los pacientes tratados con Tolvaptan (cociente de riesgos instantáneos, 0,87; IC 95%: 0,78-0,97); p=0,0095).

El resultado de la principal variable secundaria con respecto a los efectos sobre el empeoramiento de la función renal y al dolor renal médicamente significativo. Los acontecimientos relacionados con la función renal fueron un 61,4% menos probables con Tolvaptan en comparación con placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,39; IC 95%: 0,26-0,57; p nominal < 0,0001), mientras que los acontecimientos de dolor renal fueron un 35,8% menos probables en los pacientes tratados con Tolvaptan (cociente de riesgos instantáneos, 0,64; IC 95%: 0,47-0,89; p nominal =0,007). En contraste, no se observó ningún efecto de Tolvaptan sobre la progresión de la hipertensión o la albuminuria.

En un estudio abierto de prolongación en 871 pacientes que habían completado el estudio pivotal Fase III en 106 centros de 13 países, se evaluaron los efectos de Tolvaptan en la seguridad, el VRT y la TFGe de los pacientes que recibían un tratamiento precoz durante 5 años (tratamiento precoz) en comparación con los tratados con placebo durante 3 años y, a continuación, con un tratamiento activo de 2 años de duración (tratamiento aplazado). En la variable principal del VRT no se observó una diferencia en el cambio (–1,7%) durante los 5 años de tratamiento entre los pacientes que recibieron un tratamiento precoz y los que recibieron un tratamiento aplazado en el umbral preestablecido de significación estadística (p=0,3580). Se disminuyó la trayectoria de aumento del VRT de ambos grupos, en comparación con el placebo, durante los primeros 3 años, indicando que el beneficio fue similar en los pacientes tratados con Tolvaptan de forma precoz como retardada.

Una variable secundaria para analizar la persistencia de los efectos positivos sobre la función renal indicó que la TFGe observada al término del estudio pivotal Fase III (3,01 a 3,34 ml/min/1,73 m² en las visitas de seguimiento 1 y 2) podría conservarse durante la fase de tratamiento en abierto. Dicha diferencia persistió en los criterios de valoración final del estudio (3,15 ml/min/1,73 m², IC 95%: 1,462-4,836, p=0,0003) y en los análisis de sensibilidad en los que se extrapolaron los datos relativos al TFGe inicial (2,64 ml/min/1,73 m², IC 95%: 0,672-4,603, p=0,0086). De estos datos se evidencia que Tolvaptan es capaz de ralentizar la tasa de deterioro de la función renal y que dichos beneficios persisten a lo largo del tratamiento.

Actualmente no se dispone de datos a largo plazo que indiquen si el tratamiento prolongado con Tolvaptan sigue ralentizando la tasa de deterioro de la función renal y si afecta a los desenlaces clínicos de la PQRAD, incluyendo la demora de la manifestación de la enfermedad renal terminal.

El genotipado de los genes PKD1 y PKD2 se llevó a cabo en la mayoría de pacientes que se incorporaron al estudio abierto de prolongación, si bien no se conocen aún los resultados. Tras un período adicional de 2 años de tratamiento con Tolvaptan, dando lugar a un total de 5 años de tratamiento, no se detectaron nuevas señales de alerta sobre problemas de seguridad.

Un estudio Fase III, multicéntrico, internacional, con retirada aleatorizada, controlado con placebo, con enmascaramiento doble comparó la eficacia y seguridad de Tolvaptan (45 a 120 mg/día) en comparación con placebo en pacientes capaces de tolerar Tolvaptan durante un período de ajuste y de adaptación de cinco semanas con Tolvaptan. En el estudio se utilizó un diseño de retirada aleatorizada para enriquecerlo en cuanto a los pacientes capaces de tolerar Tolvaptan durante un período de prealeatorización con enmascaramiento simple de 5 semanas que consistió en un período de ajuste de dosis de 2 semanas y un período de preinclusión de 3 semanas. El diseño se utilizó para minimizar el impacto de la interrupción temprana y la falta de datos en los criterios de valoración final del estudio. Un total de 1.370 pacientes (rango de edad 18-65) con ERC con una TFGe entre 25 y 65 ml/min/1,73 m² si tenían menos de 56 años; o TFGe entre 25 y 44 ml/min/1,73 m² más una disminución de la TFGe > 2,0 ml/min/1,73 m²/año si tenían entre 56 y 65 años, fueron asignados al azar a recibir Tolvaptan (n=683) o placebo (n=687) y fueron tratados durante un período de 12 meses.

Para los pacientes asignados al azar, al momento basal, la TFGe fue 41 ml/min/1,73 m² (fórmula de epidemiología de ERC) y el VRT histórico promedio, disponible en 318 (23%) de los pacientes, fue 2,026 ml. Aproximadamente un 5%, un 75% y un 20% tenían una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 2), o entre 30 y 60 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 3) o entre 15 y 30 ml/min/1,73 m² (ERC estadio 4), respectivamente. La ERC en estadio 3 se puede subdividir más allá en el estadio 3a 30%, (TFGe 45 ml/min/1,73 m² hasta < 60 ml/min/1,73 m²) y el estadio 3b 45%, (TFGe entre 30 y 45 ml/min/1,73 m²).

La variable principal del estudio fue el cambio en la tasa de TFGe desde los niveles iniciales previos al tratamiento hasta la evaluación posterior al tratamiento. La reducción de la TFGe fue significativamente menor en pacientes tratados con Tolvaptan, que en los tratados con placebo (p <0,0001). La diferencia de tratamiento en cuanto al cambio de la TFGe observada en este estudio es de 1,27 ml/min/1,73 m², que representa una reducción del 35% en la media LS de cambio en la TFGe de -2,34 ml/min/1,73 m² en el grupo de Tolvaptan en relación a -3,61 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo, observado en el transcurso de un año. La variable secundaria clave fue una comparación de la eficacia del

tratamiento con Tolvaptan frente a placebo en cuanto a la reducción de la disminución de la pendiente anualizada de la TFGe en todos los puntos temporales medidos en el estudio. Estos datos también mostraron un beneficio significativo con Tolvaptan frente a placebo (p <0,0001).

El análisis por subgrupos de las variables principal y secundarias por estado de ERC encontró efectos de tratamiento similares y sistemáticos en relación con placebo para pacientes en los estadios 2, 3a, 3b y 4 al inicio. Un análisis de subgrupos prespecificados sugirió que Tolvaptan tuvo menos efecto en pacientes > 55 años, un pequeño subgrupo con una tasa notablemente más baja de disminución de la TFGe.

FARMACOCINÉTICA

Las propiedades farmacocinéticas de Tolvaptan son estereoespecíficas, con una relación del estado estacionario del enantiómero S-(–) al R-(+) de aproximadamente 3.

Absorción

Tras la administración oral, Tolvaptan se absorbe rápidamente, observándose el pico de las concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 horas después de la administración. La biodisponibilidad absoluta de Tolvaptan es de aproximadamente 56%. La coadministración de Tolvaptan junto con alimentos de alto contenido graso aumentó las concentraciones máximas de Tolvaptan hasta incluso duplicarlas, y no se observaron cambios en el AUC. Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, la dosis matutina se debe tomar en ayunas, con el fin de reducir al mínimo el riesgo innecesario de aumentar la exposición máxima.

Distribución

Tras dosis orales únicas ≥ 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas parecen estabilizarse, posiblemente debido a la saturación de la absorción. Tolvaptan se fija de manera reversible (98%) a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Tolvaptan es ampliamente metabolizado en el hígado, prácticamente en exclusiva por el CYP3A.

Tolvaptan es un sustrato débil del CYP3A y no parece tener actividad inhibitoria. Los estudios *in vitro* indicaron que Tolvaptan no tiene ninguna actividad inhibitoria del CYP3A. Se han identificado 14 metabolitos en plasma, orina y heces; todos excepto uno de ellos también fueron metabolizados por el CYP3A. El metabolito ácido oxobutírico es el único presente con una concentración > 10% de la radioactividad plasmática total; todos los demás metabolitos están presentes a concentraciones más bajas que Tolvaptan. La contribución de los metabolitos es insignificante al efecto farmacológico de Tolvaptan; todos los metabolitos presentan una actividad antagonista entre nula y débil respecto a los receptores V₂ humanos, en comparación con Tolvaptan. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 8 horas y se alcanza el estado estacionario de las concentraciones de Tolvaptan tras la primera dosis.

Eliminación

Menos del 1% del principio activo intacto se excreta inalterado en la orina. Los estudios con Tolvaptan marcado radioactivamente mostraron que se recuperó el 40% de la radioactividad en orina y el 59% en heces, mientras que Tolvaptan no identificado representó el 32% de la radioactividad.

Tolvaptan es únicamente un componente menor del plasma (3%).

Linealidad

Después de dosis orales únicas, los valores de C_{max} resultan menores

ADVERTENCIAS

Corrección demasiado rápida del suero sérico puede causar graves secuelas neurológicas

El síndrome de desmielinización osmótica es un riesgo asociado con una corrección demasiado rápida de la Hiponatremia (por ejemplo, > 12 mEq/L/24 horas). La desmielinización osmótica causa disartria, mutismo, dislagia, letargia, cambios afectivos, cuadriparesia espástica, convulsiones, coma y muerte.

En pacientes susceptibles, incluidos aquellos con desnutrición severa, alcoholismo o insuficiencia hepática avanzada, se recomiendan tasas de corrección más lentas. En ensayos clínicos controlados en los que se administró Tolvaptan a dosis tituladas a partir de 15 mg una vez al día, el 7% de los pacientes tratados con Tolvaptan con un sodio sérico < 130 mEq/L, presentó un aumento de sodio sérico mayor a 8 mEq/L a las 8 horas aproximadamente, y el 2% presentó un aumento mayor a 12 mEq/L a las 24 horas. Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con placebo y con sodio sérico < 130 mEq/L, presentó un aumento mayor a 8 mEq/L a las 8 horas y ningún paciente presentó un aumento mayor a 12 mEq/L/24 horas. Se han reportado síndromes de desmielinización sintomática asociado al tratamiento con Tolvaptan (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes tratados con Tolvaptan deben ser monitoreados para evaluar las concentraciones séricas de sodio y el estado neurológico, especialmente durante el inicio y después de la titulación. Los pacientes con SIADH o concentraciones séricas de sodio muy bajas pueden tener mayor riesgo de presentar una corrección demasiado rápida del sodio sérico. En pacientes que reciben Tolvaptan y que presentan un aumento demasiado rápido del sodio sérico, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con Tolvaptan y considerar la administración de líquido hipotónico. La restricción de líquidos durante las primeras 24 horas de tratamiento con Tolvaptan puede aumentar la probabilidad de una corrección demasiado rápida del sodio sérico la cual, en general, debe evitarse. La administración concomitante de diuréticos también aumenta el riesgo de una corrección demasiado rápida del sodio sérico, por lo que en dichos pacientes debe realizr un monitoreo estricto del sodio sérico.

Toxicidad hepática idiosincrática
Tolvaptán se ha asociado a elevaciones idiosincráticas de las concentraciones en sangre de alanina transaminasa (ALT) y de aspartato transaminasa (AST), con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes de la bilirrubina total (BT).

Se ha informado insuficiencia hepática aguda que requiere trasplante de hígado en la experiencia poscomercialización con Tolvaptan en la PQRAD.

En un estudio doble ciego y controlado con placebo en pacientes con PQRAD, se observó una elevación (> 3 veces el límite superior normal [LSN]) de la ALT, en 4,4% (42/958) de los pacientes tratados con Tolvaptan y en 1,0% (5/484) de los que recibieron placebo. En el caso de la AST, la elevación fue > 3 veces el LSN en el 3,1% (30/958) de los pacientes que recibieron Tolvaptan y en 0,8% (4/484) de los tratados con placebo. Dos (2/957, 0,2%) de estos pacientes tratados con Tolvaptan, así como un tercer paciente del estudio de extensión abierto, presentaron aumentos en las enzimas hepáticas (> 3 veces el LSN junto con elevaciones de la BT (> 2 veces el LSN). El período de manifestación de la lesión hepatocelular (por elevaciones de la ALT > 3 veces el LSN) se situó entre los 3 y 14 meses tras el inicio del tratamiento y dichos aumentos fueron reversibles, dado que los valores de la ALT volvieron a ser < 3 veces el LSN en un plazo de 1 a 4 meses. Si bien estas elevaciones concomitantes fueron reversibles al retirar inmediatamente la administración de Tolvaptan, representan un potencial de daño hepático importante. Cambios similares con otros medicamentos se han asociado con posibles daños hepáticos irreversibles y potencialmente mortales.

Los médicos deben cumplir todas las medidas de seguridad que se indican a continuación.

Con el fin de reducir el riesgo de daño hepático significativo y/o irreversible, se deben realizar análisis de sangre de transaminasas hepáticas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con Tolvaptan, cada mes durante 18 meses y cada 3 meses a partir de entonces. Se recomienda monitorear a la vez los síntomas que pueden ser indicativos de daño hepático como: fatiga, anorexia, náuseas, molestias en la parte superior derecha del abdomen, vómitos, fiebre, erupción cutánea, prurito, orina oscura o ictericia. El uso de Tolvaptan está contraindicado en pacientes que presenten valores anormales de ALT, AST o BT antes del inicio del tratamiento y que cumplan los criterios para la interrupción permanente (ver más abajo) (ver **CON-TRAINDICACIONES**). En el caso de valores iniciales anormales, por debajo de los límites para la interrupción permanente, sólo se podrá iniciar el tratamiento si los beneficios potenciales del mismo superan a los posibles riesgos y se deben seguir realizando pruebas funcionales hepáticas con mayor frecuencia. Se recomienda contar con el asesoramiento de un hepatólogo.

Durante los primeros 18 meses de tratamiento, solo se podrá tratar con Tolvaptan a aquellos pacientes cuyo médico haya determinado que la función hepática permite continuar con el tratamiento.

En caso de manifestarse, durante el inicio del tratamiento, signos o síntomas coherentes con una lesión hepática o con aumentos anormales clínicamente significativos de los valores de ALT o AST, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Tolvaptan y repetir los análisis, tan pronto como sea posible (idealmente en un plazo de 48-72 horas) para obtener los valores de ALT, AST, BT y fosfatasa alcalina (FA). Los análisis se deben seguir realizando con una mayor frecuencia hasta que se resuelvan o establezcan los síntomas/signos/ resultados de análisis, momento en el cual se puede reiniciar el tratamiento con Tolvaptan.

La práctica clínica actual sugiere que se debe interrumpir el tratamiento con Tolvaptan una vez se confirme el aumento o alteración sostenida de las concentraciones de transaminasas, e interrumpirse definitivamente en caso de producirse aumentos significativos y/o si persisten los síntomas clínicos de daño hepático. Las directrices recomendadas para la interrupción permanente son:

- ALT o AST > 8 veces el LSN
- ALT o AST > 5 veces el LSN durante más de 2 semanas
- ALT o AST > 3 veces el LSN y BT > 2 veces el LSN o el Cociente Normalizado Internacional (INR) > 1,5
- ALT o AST > 3 veces el LSN con síntomas persistentes de daño hepático indicados anteriormente
- Si los valores de ALT y AST se mantienen por debajo de 3 veces el LSN, se puede continuar el tratamiento con Tolvaptan con precaución, manteniendo una supervisión frecuente con las mismas dosis o bien a dosis más bajas, ya que en algunos pacientes, las concentraciones de transaminasas parecen estabilizarse durante el tratamiento continuo.

Disponibilidad de agua

Tolvaptan puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua como sed, poliuria, nicturia y polaquiria. Por lo tanto, los pacientes deben tener agua disponible (u otros líquidos acuosos) y deben ser capaces de beber estos líquidos en cantidad suficiente. Con el fin de evitar sufrir una sed excesiva o deshidratación, se debe indicar a los pacientes que beban abundante agua u otros líquidos acuosos al primer signo de sed.

Además, los pacientes deben beber de 1 a 2 vasos de líquido antes de acostarse, con independencia de la sensación que experimenten, y deben volver a beber tras cada micción nocturna.

Deshidratación e hipovolemia

El tratamiento con Tolvaptan causa acureasis profusa, que normalmente se compensa parcialmente con la ingesta de líquidos. La deshidratación y la hipovolemia pueden ocurrir, especialmente en pacientes con depleción de volumen que reciben diuréticos o con restricción de líquidos. Se debe monitorear la volemia en los pacientes tratados con Tolvaptan dado que este tratamiento puede causar deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. En estudios de dosis múltiples, controlados con placebo, en los que se trataron 607 pacientes con hiponatremia con Tolvaptan, la incidencia de deshidratación fue 3,3% para Tolvaptan y 1,5% para pacientes tratados con placebo. En pacientes en tratamiento con Tolvaptan que presentan signos o síntomas médicamente significativos de hipovolemia, se debe discontinuar o interrumpir el tratamiento con Tolvaptan y proporcionar soporte médico con control de los signos vitales, balance hídrico y electrolitos. La restricción de líquidos durante el tratamiento con Tolvaptan puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipovolemia. Los pacientes en tratamiento con Tolvaptan deben continuar la ingestión de líquido en caso de tener sed.

En caso de que se manifieste deshidratación, se deben indicar las acciones adecuadas, incluyendo la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis de Tolvaptan así como el aumento de la ingesta de líquidos. Se debe tener especial cuidado en el caso de pacientes con afecciones que impidan una ingesta adecuada de líquidos o que corran un mayor riesgo de deshidratación, por ejemplo aquellos con vómitos o diarrea.

Obstrucción del flujo urinario

Se debe garantizar la excreción de orina. Los pacientes con una obstrucción parcial del flujo urinario, como p. ej. los pacientes con hipertrofia de próstata o alteración de la micción presentan mayor riesgo de desarrollar retención aguda de orina.

Equilibrio hídrico y electrolítico

El equilibrio hídrico y electrolítico debe ser controlado en todos los pacientes. La administración de Tolvaptan induce acureasis profusa y puede causar deshidratación, además de aumentar la concentración sérica de sodio, por lo que está contraindicada en pacientes con hipernatremia (ver **CONTRAINDICACIONES**). Se tienen que evaluar los valores de creatinina sérica y de electrolitos así como los síntomas de desequilibrio electrolítico (p. ej., mareo, desmayo, palpitaciones, confusión, debilidad, inestabilidad de la marcha, hiperreflexia, convulsiones o coma) antes y después de iniciar el tratamiento con Tolvaptan para poder detectar una posible deshidratación.

Durante el tratamiento a largo plazo se tienen que monitorear los electrolitos al menos cada 3 meses.

Anormalidades en la concentración sérica de sodio

Se debe corregir cualquier anomalía relativa al sodio (hiponatremia o hipernatremia) antes de iniciar el tratamiento con Tolvaptan.

Anafilaxia

En la experiencia posterior a la comercialización se han notificado casos muy raros de anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico y exantema generalizado) tras la administración de Tolvaptan. Este tipo de reacción se manifestó tras la primera administración de Tolvaptan. Se debe vigilar a los pacientes de manera cuidadosa durante el tratamiento. Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad conocidas a benzazepina o sus derivados (p.ej. benzaprepil, conivaptan, mesilato de fenoldopam o mirtazapina) pueden tener riesgo de reacción de hipersensibilidad a Tolvaptan (ver **CONTRAINDICACIONES**).

En caso de que se produjera una reacción anafiláctica o cualquier otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir de forma inmediata la administración de Tolvaptan e iniciar un tratamiento adecuado. Dado que la hipersensibilidad es una contraindicación (ver **CONTRAINDICACIONES**), no se debe reiniciar el tratamiento tras una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave.

Exciptientes

Los comprimidos recubiertos de Tolvaptan contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Diabetes Mellitus

Los pacientes diabéticos con una concentración elevada de glucosa en sangre (p. ej. > 300 mg/dl) pueden presentar pseudohiponatremia. Se debe descartar esta afección antes del inicio y durante el tratamiento con Tolvaptan. Tolvaptan puede causar hiperglucemia. Por ello, se debe tratar con precaución a los pacientes diabéticos en tratamiento con Tolvaptan. Esto se aplica en particular a los pacientes con diabetes tipo II no adecuadamente controlada.

Aumento de la concentración de ácido úrico

La disminución del *clearance* de ácido úrico por el riñón es un efecto conocido de Tolvaptan. En un estudio doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con PQRAD, se observaron valores elevados de ácido úrico de importancia clínica (> 10 mg/dl) en 6,2% de los pacientes tratados con Tolvaptan en comparación con 1,7% de los que recibieron placebo. Se notificó gota como reacción adversa con más frecuencia en los pacientes tratados con Tolvaptan (28/961, 2,9%) que en los que recibieron el placebo (7/483, 1,4%).

Además, en el estudio se observó un mayor uso de alopurinol y otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota. Los efectos sobre la concentración sérica de ácido úrico son atribuibles a los cambios hemodinámicos renales reversibles que se producen como respuesta a los efectos de Tolvaptan sobre la osmolaridad urinaria y pueden ser clínicamente relevantes.

Sin embargo, en el estudio, los acontecimientos de aumento de la concentración de ácido úrico y/o gota no fueron graves ni causaron interrupción del tratamiento. Se deben medir las concentraciones de ácido úrico antes del inicio y durante el tratamiento con Tolvaptan, en función de los síntomas.

Efecto de Tolvaptan sobre la tasa de filtración glomerular (TFG)

Se ha observado una reducción reversible de la TFG en los estudios sobre PQRAD al inicio del tratamiento con Tolvaptan.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

Efecto de otros medicamentos sobre Tolvaptan

Inhibidores del CYP3A

Tolvaptan es metabolizado principalmente por CYP3A. Ketoconazol es un inhibidor potente de CYP3A y también un inhibidor de P-gp. La administración concomitante de Tolvaptan y ketoconazol dio como resultado un aumento del 440 % en el AUC y del 248% en la C_{max} de Tolvaptan. Se espera que la coadministración diaria de Tolvaptan con 400 mg de ketoconazol o con otros inhibidores potentes del CYP3A (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, telitromicina, saquinavir, neflavinir, ritonavir y nefazodona) en la dosis más alta, cause un aumento aún mayor de los niveles de Tolvaptan.

El uso concomitante de medicamentos inhibidores moderados del CYP3A (p. ej., amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacina, eritromicina, danaravir/ritonavir, efalizumab, eritritolamina, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, itraconazol) aumenta la exposición a Tolvaptan. La administración concomitante de Tolvaptan y fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A, resultó en un aumento de entre 200% y 80% en el AUC y la C_{max} de Tolvaptan, respectivamente.

La coadministración de Tolvaptan con jugo de pomelo, un inhibidor del CYP3A4 entre moderado y potente, duplicó la concentración plasmática de Tolvaptan.

Se recomienda reducir la dosis de Tolvaptan en los pacientes que estén siendo tratados con inhibidores entre moderados y potentes del CYP3A. Los pacientes que reciban inhibidores moderados o potentes del CYP3A deben ser tratados con precaución, especialmente si los inhibidores se toman más de una vez al día.

Inductores de CYP3A

El uso concomitante de medicamentos inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, que también es un inductor de P-gp) disminuirá la exposición al Tolvaptan así como su eficacia. La administración conjunta de rifampicina y Tolvaptan reduce la exposición a Tolvaptan en un 85%. Por lo tanto, los efectos clínicos esperados de Tolvaptan en presencia de rifampicina u otros inductores de CYP3A (por ejemplo, rifabutina, rifapentina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan) pueden no observarse a las dosis habituales de Tolvaptan. Por consiguiente, se debe evitar administrar de forma concomitante Tolvaptan con inductores potentes del CYP3A.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio

No se dispone de experiencia de estudios clínicos controlados sobre el uso concomitante de Tolvaptan con solución hipertónica de cloruro de sodio, formulaciones orales de sodio y medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio. Los medicamentos con un alto contenido de sodio como los analgésicos efervescentes y ciertos tratamientos para la dispepsia, también pueden aumentar la concentración sérica de sodio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Tolvaptan con medicamentos que aumentan la concentración sérica de sodio, ya que puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar hipernatremia.

Diuréticos

El uso de Tolvaptan en combinación con diuréticos para el tratamiento de pacientes con PQRAD no ha sido ampliamente estudiado; si bien no parece existir un efecto sinérgico o aditivo en el uso concomitante de Tolvaptan con diuréticos del asa o tiazídicos, cada clase de medicamento tiene potencial de causar deshidratación grave, lo cual constituye un factor de riesgo de disfunción renal. En caso de observar deshidratación o disfunción renal, se deben indicar las acciones adecuadas, incluyendo la interrupción del tratamiento o reducción de la dosis de Tolvaptan y/o diuréticos así como el aumento de la ingesta de líquidos y evaluar o tratar otras posibles causas de disfunción renal o deshidratación.

Efecto de Tolvaptan sobre otros medicamentos

Sustratos del transporte

Los estudios *in vitro* indican que Tolvaptan es un sustrato y un inhibidor competitivo de la glucoproteína P (P-gp). Los estudios *in vitro* indican que Tolvaptan o su metabolito oxobutirato pueden tener el potencial de inhibir los transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP y OCT1. Las concentraciones de digoxina en estado estacionario

aumentaron (1,3 veces la C_{max} y 1,2 veces el AUC) en la administración concomitante con dosis diarias múltiples de 60 mg de Tolvaptan. Por consiguiente, los pacientes tratados con digoxina o con otros sustratos de la P-gp de margen terapéutico estrecho (p. ej., dabigatran) deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por efectos en exceso durante el tratamiento con Tolvaptan. Las estatinas empleadas habitualmente en el ensayo pivotal Fase III de Tolvaptan (p. ej., rosuvastatina y pitavastatina) son sustratos de OATP1B1 o OATP1B3; sin embargo, no se observó ninguna diferencia en el perfil de AA durante el ensayo pivotal Fase III de Tolvaptan en pacientes con PQRAD. Si se administran los sustratos de OATP1B1 y de OATP1B3 (p. ej., estatinas como rosuvastatina y pitavastatina), sustratos de OAT3 (p. ej., metotrexate o ciprofloxacina), sustratos de BCRP (p. ej., sulfasalazina) o sustratos de OCT1 (p. ej., metformina) junto con Tolvaptan, los pacientes deben ser tratados con precaución y deben ser evaluados por los efectos excesivos de estos medicamentos.

Sustratos del CYP3A4

En sujetos sanos, Tolvaptan, un sustrato del CYP3A4 que lo inhibe débilmente, parece no alterar la farmacocinética de otros sustratos del CYP3A4 (por ejemplo warfarina, furosemida, hidroclorotiazida o amiodarona, o su metabolito activo, desetilamiodarona) a un nivel clínicamente significativo.

La administración concomitante de Tolvaptan con losvastatina, produce un aumento de 1,4 veces los niveles de losvastatina y de 1,3 veces los niveles de su metabolito activo (ß-hidroxidado de losvastatina). Si bien este no es un cambio clínicamente relevante indica que Tolvaptan puede potencialmente aumentar la exposición a sustratos del CYP3A4.

Interacciones farmacodinámicas

Tolvaptan produce una mayor tasa de volumen/excreción urinaria de 24 horas que furosemida o hidroclorotiazida. La administración concomitante de Tolvaptan con furosemida o hidroclorotiazida da como resultado una tasa de volumen/excreción urinaria de 24 horas similar a la tasa obtenida luego de la administración de Tolvaptan. Aunque no se realizaron estudios de interacción específicos, en estudios clínicos se administró Tolvaptan concomitantemente con betabloqueantes, bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos ahorradores de potasio. Las reacciones adversas de hiperkalemia fueron aproximadamente 1-2% mayores cuando se coadministró Tolvaptan con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos ahorradores de potasio en comparación con la administración de estos medicamentos con placebo. Los niveles séricos de potasio deben ser monitoreados durante el tratamiento concomitante.

Administración concomitante con análogos de la vasopresina

Además de su efecto acuarréutico renal, Tolvaptan es capaz de bloquear (efecto antagonista) los receptores V₂ de la vasopresina vascular que participan en la liberación de factores de coagulación (por ejemplo, los factores de Von Willebrand) de las células endoteliales. Por consiguiente, Tolvaptan puede interferir con la actividad agonista de V₂ (por ejemplo la desmopresina dDAVP), cuyos efectos se pueden atenuar en pacientes que, además de tomar Tolvaptan, usan estos agonistas para prevenir o controlar hemorragias. En un paciente masculino con enfermedad leve de Von Willebrand (vW), la infusión intravenosa de dDAVP 2 horas después de la administración oral de Tolvaptan, no produjo los aumentos esperados en el factor antigénico vW o actividad del factor VIII. No se recomienda la coadministración de Tolvaptan con un agonista del receptor V₂.

Fármacos antihipertensivos(ß diuréticos) u no diuréticos(α)

En los estudios en pacientes con PQRAD no se midió de forma rutinaria la tensión arterial en bipedestación, por lo que no se puede excluir el riesgo de hipotensión ortostática/postural debido a la interacción farmacodinámica con Tolvaptan.

Hiperaltemia o medicamentos que aumentan el potasio sérico

El tratamiento con Tolvaptan se asocia con una reducción aguda del volumen de líquido extracelular que podría dar como resultado un aumento del potasio sérico. Los niveles séricos de potasio deben ser monitoreados luego del inicio del tratamiento con Tolvaptan en pacientes con potasio sérico > 5mEq/L, así como en pacientes tratados con medicamentos que se sabe que aumentan los niveles séricos de potasio.

Tabaquismo y alcohol

Los datos relativos a los antecedentes de consumo de alcohol o tabaco en estudios clínicos en pacientes con PQRAD son limitados para determinar posibles interacciones del tabaco o el alcohol con la seguridad y eficacia del tratamiento de la PQRAD con Tolvaptan.

Uso en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en función de la función renal. No existen datos de ensayos clínicos en pacientes con Cl_{cr} < 10 ml/min ni en aquellos sometidos a diálisis. Por lo que, dado que ante una función renal muy baja, es probable que se pierdan los efectos de Tolvaptan sobre los niveles séricos de sodio, no se recomienda el uso de Tolvaptan en pacientes con Cl_{cr} < 10 ml/min. El riesgo de daño hepático en pacientes con función renal gravemente deteriorada (TFG < 20) pudes mayor; estos pacientes deben ser supervisados estrechamente para detectar posible hepatotoxicidad. Los datos sobre pacientes con ERC en estadio 3 son más limitados que los de pacientes en estadio 1 o 2. Tolvaptan está contraindicado en pacientes anúricos (ver **CONTRAINDICACIONES Y FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se deben evaluar detenidamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Tolvaptán en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser tratados con cuidado y se deben monitorear regularmente las enzimas hepáticas. Tolvaptan está contraindicado en pacientes con valores elevados de enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de daño hepático antes del inicio del tratamiento, y que cumplan los requisitos para la interrupción permanente del tratamiento con Tolvaptan (ver **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS**). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva

La exposición a Tolvaptan en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva no aumenta a valores clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes de edad avanzada

Del número total de pacientes hiponatémicos tratados con Tolvaptan en los estudios clínicos, 42% tenían 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias en seguridad o eficacia de estos pacientes respecto a pacientes de menor edad, pero, no obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos a estos efectos. El aumento de la edad no afecta las concentraciones plasmáticas de Tolvaptan, por lo que no es necesario ajuste de dosis. Sin embargo, la seguridad y eficacia de Tolvaptan todavía no ha sido establecida en pacientes > 50 años con PQRAD.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tolvaptan en pacientes pediátricos no han sido establecidas. No se recomienda el uso de Tolvaptan en pacientes pediátricos.

Género

No hay necesidad de ajustar la dosis.

Raza

No hay necesidad de ajustar la dosis.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo (Categoría C)

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de Tolvaptan en mujeres embarazadas. En estudios en animales, ocurrieron hendidura del paladar, braquimelia, microftalmia, malformaciones esqueléticas, disminución del peso fetal, retraso en la osificación fetal y muerte embrionetal (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Las mujeres potencialmente fértiles deben usar métodos anticonceptivos adecuados mientras estén en tratamiento con Tolvaptan. No se debe utilizar Tolvaptan durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Lactancia

Se desconoce si Tolvaptan se excreta en la leche humana. Tolvaptan se excreta en la leche de ratas que amamantan. Tolvaptan está contraindicado durante la lactancia (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fertilidad

En estudios en animales se han observado efectos sobre la fertilidad (ver **Datos preclínicos de seguridad**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

La administración por hasta dos años de Tolvaptan por vía oral en ratas macho y hembra a dosis de hasta 1000 mg/kg/día (162 veces la dosis máxima recomendada humana –DMRH– basada en la superficie corporal), en ratones machos a dosis de hasta 60 mg/kg/día (5 veces la DMRH) y en ratones hembra a dosis de hasta 100 mg/kg/día (8 veces la DMRH) no aumentó la incidencia de tumores.

Tolvaptan dio negativo en el test de genotoxicidad *in vitro* (ensayo de mutación bacteriana inversa y prueba de aberración cromosómica en células de fibroblasto de pulmón de hámster chino) e *in vivo* (ensayo de micronúcleos en ratones).

En un estudio de fertilidad donde se administró por vía oral 100, 300 o 1000 mg/kg/día de Tolvaptan a ratas macho y hembra, el nivel de dosis más alto se asoció con un número significativamente menor de cuerpos lúteos e implantaciones que el control.

Dos estudios de fertilidad en ratas detectaron efectos sobre la generación parental (reducción en la ingesta alimentaria e incremento del peso, salvación), pero Tolvaptan no afectó al comportamiento reproductivo de los machos ni a los fetos. En el caso de las hembras, se observaron ciclos menstruales anormales en ambos estudios.

Toxicología reproductiva y del desarrollo

En estudios de desarrollo embrionfetal, ratas y conejas embarazadas recibieron Tolvaptan por vía oral durante la organogénesis. Las ratas recibieron de 2 a 162 veces la DMRH de Tolvaptan (en base a la superficie corporal). La administración oral de Tolvaptan a dosis de 10, 100 y 1000 mg/kg/día en ratas gestantes, se asoció a una reducción en el aumento de peso corporal materno y en la ingesta alimentaria a las dosis de 100 y 1000 mg/kg/día (entre 16 y 162 veces la DMRH basada en la superficie corporal). A la dosis de 1000 mg/kg/día (162 veces la DMRH basada en la superficie corporal), se observó reducción del peso fetal y retraso de la osificación fetal. La administración oral de Tolvaptan a dosis de 100, 300 y 1000 mg/kg/día (entre 32 y 324 veces la DMRH basado en la superficie corporal) en conejas embarazadas durante la organogénesis, estuvo asociada a una reducción en el aumento de peso corporal materno y en la ingesta alimentaria a todas las dosis, y abortos a las dosis medias y altas (alrededor de 97 y 324 veces la DMRH). Ante una dosis de 1000 mg/kg/día (324 veces la DMRH), se observó un aumento en la incidencia de muerte embrionfetal, microftalmia fetal, párpados abiertos, labio leporino, braquimelia y malformaciones esqueléticas.

Se desconoce el efecto de Tolvaptan en el trabajo de parto y nacimiento en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas

La influencia de Tolvaptan sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria es pequeña. No obstante, al conducir vehículos o utilizar máquinas se tiene que tener en cuenta que, de manera ocasional, puede causar mareo, atenia o fatiga.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en estudios de otro medicamento y, por ende, puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Sin embargo, la información de las reacciones adversas de los estudios clínicos proporciona una base para identificar las reacciones adversas asociadas a un medicamento en particular y permite aproximar las tasas.

Reacciones adversas notificadas en el tratamiento de la Hiponatremia

En estudios clínicos de dosis múltiple, controlados con placebo, se trataron 607 pacientes con Hiponatremia (sodio sérico < 135 mEq/L) con Tolvaptan. La edad promedio de estos pacientes fue 62 años; 70% eran hombres y 82% caucásicos. Ciento ochenta y nueve (189) pacientes tratados con Tolvaptan tenían sodio sérico < 130 mEq/L, y 52 tenían sodio sérico < 125 mEq/L. La hiponatremia se atribuyó a cirrosis (17%), insuficiencia cardíaca (68%) y SIADH u otro (16%). De estos pacientes, 223 fueron tratados con la dosis titulada recomendada (15 mg ajustados a 60 mg según sea necesario para aumentar el sodio sérico).

En general, más de 4000 pacientes han sido tratados con dosis orales de Tolvaptan en estudios clínicos abiertos o controlados con placebo. Aproximadamente 650 de estos pacientes tenían hiponatremia; de los cuales aproximadamente 219 fueron tratados con Tolvaptan durante 6 meses o más.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 5% mayor que el placebo) observadas en dos estudios clínicos de Hiponatremia doble ciego, controlados con placebo, de 30 días de tratamiento con Tolvaptan a dosis ajustadas (15 mg a 60 mg una vez al día), fueron sed, sequedad de boca, astenia, constipación, polaquiria o poliuria e hiperglucemia. En estos estudios, 10% (23/223) de los pacientes tratados con Tolvaptan discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con el 12% (26/220) de pacientes tratados con placebo; no se observó ninguna reacción adversa que produjera la interrupción del tratamiento con Tolvaptan con una incidencia mayor al 1% en pacientes tratados con Tolvaptan.

La **Tabla 2** enumera las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Tolvaptan con Hiponatremia (sodio sérico < 135 mEq/L) y a una tasa al menos 2% mayor que los pacientes tratados con placebo en dos estudios clínicos a 30 días, doble ciego y controlados con placebo. En estos estudios, 223 pacientes fueron tratados con Tolvaptan (dosis inicial de 15 mg, ajustada a 30 y 60 mg según sea necesario para aumentar el sodio sérico). Las reacciones adversas que provocaron muerte en estos estudios fueron el 6% en pacientes tratados con Tolvptan y el 6% en pacientes tratados con placebo.